



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0076354  
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 10월 30일  
Date of Application OCT 30, 2003

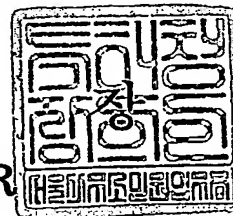
출원인 : 씨제이 주식회사  
Applicant(s) CJ Corp.



2004 년 10 월 28 일

특 허 청

COMMISSIONER



## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0039
【제출일자】	2003. 10. 30
【국제특허분류】	C07D
【발명의 명칭】	4- 히드록시페닐글리신 유도체 및 그의 제조방법
【발명의 영문명칭】	4-Hydroxyphenylglycine derivatives and processes for the preparation thereof
【출원인】	
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	2003-042214-4
【대리인】	
【성명】	이태호
【대리인코드】	9-1998-000335-2
【포괄위임등록번호】	2003-042215-1
【대리인】	
【성명】	오국진
【대리인코드】	9-1999-000562-6
【포괄위임등록번호】	2003-042218-3
【발명자】	
【성명의 국문표기】	서대원
【성명의 영문표기】	SEO, Dae Won
【주민등록번호】	710709-1480914
【우편번호】	435-050
【주소】	경기도 군포시 금정동 43-10번지 태원다세대 301호
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

정인화

【성명의 영문표기】

CHUNG, In Hwa

【주민등록번호】

690703-1788019

【우편번호】

449-813

【주소】

경기도 용인시 포곡면 영문리 인정베네치아빌리지 104동 804호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

이기봉

【성명의 영문표기】

LEE, Ki Bong

【주민등록번호】

590504-1268819

【우편번호】

360-210

【주소】

충청북도 청주시 상당구 율량동 현대아파트 201동 301호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

이인규

【성명의 영문표기】

LEE, In Kyu

【주민등록번호】

700807-1177816

【우편번호】

435-757

【주소】

경기도 군포시 오금동 율곡아파트 342동 1206호

【국적】

KR

## 【심사청구】

청구

## 【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인

이영필 (인) 대리인

이태호 (인) 대리인

오국진 (인)

## 【수수료】

【기본출원료】

12 면 29,000 원

【가산출원료】

0 면 0 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

【심사청구료】

8 항 365,000 원

【합계】

394,000 원

## 【첨부서류】

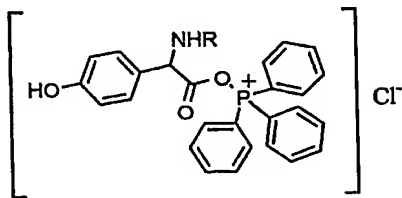
1. 요약서·명세서(도면)\_1통

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 세팔로스포린계 화합물의 제조용 중간체로서 유용한 하기 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 유도체 및 그의 제조방법을 제공한다:

<화학식 1>



식 중, R은 아미노 보호기이다.

## 【색인어】

4-히드록시페닐글리신, 세프프로질, 세파트리진, 세파드록실

## 【명세서】

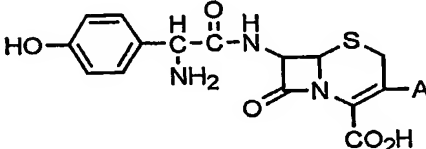
## 【발명의 명칭】

4-히드록시페닐글리신 유도체 및 그의 제조방법{4-Hydroxyphenylglycine derivatives and processes for the preparation thereof}

## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- 1> 본 발명은 세팔로스포린계 화합물의 제조용 중간체로서 유용한 신규의 4-히드록시페닐글리신 유도체 및 그의 제조방법에 관한 것이다.
- 2> 세프프로질, 세파트리진 및 세파드록실 등의 경구용 세팔로스포린계 항생제는 하기에 나타낸 바와 같이, 4-히드록시페닐글리신 기를 공통적으로 포함한다.
- 3> 
- 4> 상기에서, A가  $-C=CH-CH_3$ 일 경우 세프프로질이며, A가 1H-1,2,3-트리아졸-4-일-티오메틸일 경우 세파트리진이고, A가  $-CH_3$ 일 경우 세파드록실을 나타낸다.
- 5> 종래에 4-히드록시페닐글리신의 반응성 유도체를 3-세뎀 화합물과 반응시켜 세프프로질, 세파트리진 및 세파드록실 등의 경구용 세팔로스포린계 항생제를 제조하는 다양한 방법이 알려져 있다.

예를 들어, 미국특허 제3,985,741호는 4-히드록시페닐글리신과 에틸클로로포메이트를 N-메틸모포린과 반응시켜 무수물로 제조한 후 7-아미노-디아세톡시-세팔로스포란산(7-ADCA)과 반응시켜 세파드록실을 제조하는 방법을 개시한 바 있으나, 수율 및 품질이 떨어져 사용하기 어려운 문제점이 있다.

미국특허 제4,520,022호, 제4,591,641호 및 제4,661,590호는 N,N'-디시클로헥실카보디이미드를 아미노기가 보호된 4-히드록시페닐글리신과 세펩화합물의 반응 축합제로 사용하는 것을 개시하고 있으나, 반응 후 생성되는 N,N'-디시클로헥실우레아를 제거하기 어려워 공업적으로 사용하기 어려운 문제점이 있다.

> 미국특허 제4,336,376호는 아미노기가 보호된 4-히드록시페닐글리신 염을 트리메틸실릴-2-옥사졸리디논과 반응시켜 4-히드록시기를 보호한 후 아실클로라이드와 다시 반응시켜 4-히드록시페닐글리신 무수물을 제조한 후 7-아미노-디아세톡시-세팔로스포란산(7-ADCA)과 반응시켜 세파드록실을 제조하는 방법을 개시하고 있으나 먼저 실릴화를 실시해야하는 점과 반응의 불편함 등으로 산업화에 적용하기 어려운 문제점이 있다.

9> 미국특허 제4,708,825호는 아미노기가 치환된 4-히드로시페닐글리신을 티오닐클로라이드와 염화수소 가스를 이용하여 4-히드록시페닐글리실 클로라이드 염산염을 제조한 후 세펩화합물과 반응시키는 방법을 개시하고 있으나 티오닐클로라이드와 염화수소 가스의 취급상의 문제점으로 산업화에 적용하기에는 쉽지 않다.

10> 미국특허 제3,925,418호, 제4,243,819호, 제4,464,307호 등은 4-히드록시페닐글리신을 제조하는 방법으로 과량의 포스젠을 사용하는 것을 개시하고 있으나 고독성인 포스젠의 취급, 반응 후 과량의 잔류 포스젠의 제거 및 반응조건 등의 작업상의 문제점으로 대량 생산에 적용하기에 어려움이 있다.

- 1> 또한, 4-히드록시페닐글리신을 반응성 무수물로 제조하기 위한 방법으로 포스포러스 펜타클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드 및 티오닐 클로라이드 등을 이용한 산 염화물의 제조, 이미다졸, 머캅토벤조티아졸 및 히드록시 벤조트리아졸 등을 이용한 활성 에스테르의 제법 등이 개시된 바 있으나, 산 염화물의 경우 히드록시기의 영향에 의해 반응성이 떨어지며, 활성 에스테르의 경우에는 반응성이 떨어지며, 부반응이 일어나는 문제점이 있다.
- 2> 기타, 대한민국 특허공개 제2002-69431호, 제2002-69432호, 제2002-69437호, 제2002-69440호에서는 4-히드록시페닐글리신의 피발로일 또는 숙신이미드 유도체의 제조방법 및 이를 사용하여 세프프로질 등의 세펩 화합물을 제조하는 방법이 개시된 바 있다.

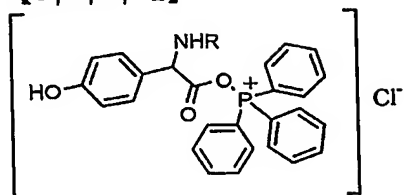
#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- 13> 본 발명은 상기 선행기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 본 발명은 세팔로스포린계 항생제를 고수율 및 고순도로 간편히 제조할 수 있는 반응성 중간체 즉, 신규의 4-히드록시페닐글리신 유도체 및 그의 제조방법을 제공한다.
- 14> 따라서, 본 발명은 세팔로스포린계 화합물의 제조용 중간체로서 유용한 신규의 4-히드록시페닐글리신 유도체를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- 15> 또한, 본 발명의 목적은 상기 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것을 포함한다.

#### 【발명의 구성 및 작용】

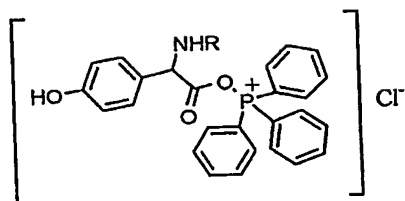
- 16> 본 발명의 일 태양에 따라, 세프프로질, 세파드록실, 세파트리진 등의 4-히드록시페닐글리신 기를 갖는 세팔로스포린계 화합물의 제조용 중간체로서 유용한 화합물이 제공된다. 즉, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물을 제공한다:

· 【화학식 1】



- > 식 중, R은 아미노 보호기이다.
- > 상기 본 발명의 화합물은 바람직하게는 무수물 형태이며, 무수물 형태의 화학식 1의 화합물은 최종적으로 세팔로스포린계 항생제를 제조하는데 유용하게 사용될 수 있다.
- > 상기 아미노 보호기는 세팔로스포린계 항생제 제조시 통상적으로 사용될 수 있는 아미노 보호기를 포함하며, 예를 들어 포밀, 아세틸, 벤질, 벤질리덴, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 트리클로로에톡시카보닐, t-부톡시카보닐, 2-메톡시카보닐-1-메틸-비닐, 2-에톡시카보닐-1-메틸-비닐 등을 포함한다. 상기 본 발명에 따른 화합물 중, R은 2-에톡시카보닐-1-메틸-비닐인 화합물이 경제성, 취급성, 및 최종 생성물의 수율 등의 측면에서 더욱 바람직하며, 에틸 아세토아세테이트를 사용하여 2-에톡시카보닐-1-메틸-비닐 기를 도입할 수 있다.
- 21> 상기 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 세팔로스포린계 화합물 합성시 사용되는 통상의 유기용매, 예를 들어 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴등에 대한 용해도가 매우 우수하므로, 별도로 여과 및 건조 등의 분리공정을 거치지 않고 직접 반응용액상으로 다음 공정(예를 들어, 아실화 반응)을 수행할 수 있다.
- 22> 본 발명의 다른 태양에 따라, 상기 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법이 제공된다. 즉, 화학식 2의 화합물과 디클로로트리페닐포스포란을 염기 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물의 제조방법이 제공된다:

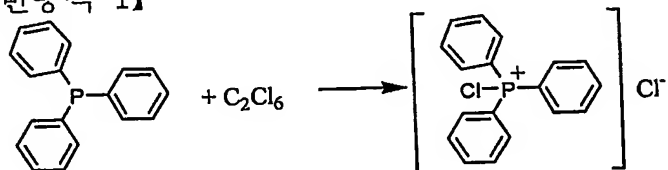
23> <화학식 1>

OR1C(=O)C(NR)c1ccc(O)cc1

- 29>

상기 디클로로트리페닐포스포란은 트리페닐포스핀과 헥사클로로에탄을 반응시켜 얻어질 수 있으며, 이를 반응식으로 나타내면 다음 반응식 1과 같다.

【반응식 1】

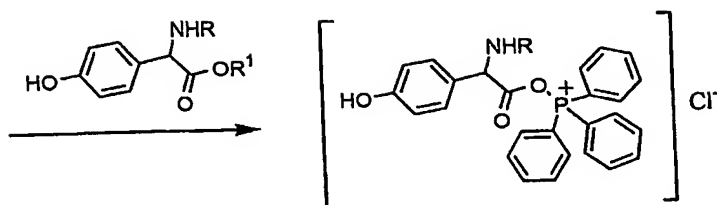
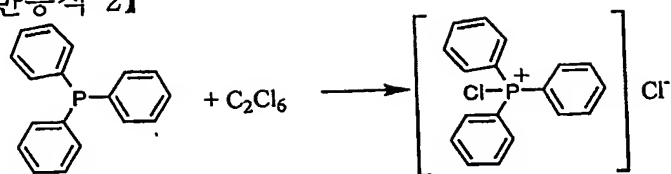


트리페닐포스포란

디클로로트리페닐포스포란

- 상기 반응식 1에 따른 반응은 유기용매 중에서 약  $-5 \sim 5^{\circ}\text{C}$  (바람직하게는 약  $0^{\circ}\text{C}$ )에서 약 1 ~ 3 시간 (바람직하게는 약 2시간) 동안 수행할 수 있다. 사용가능한 유기용매는 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 1,4-디옥산, 또는 아세토니트릴 등을 포함하며, 이 중 디클로로메탄 또는 디메틸아세트아미드가 바람직하게 사용될 수 있다.
- 3> 상기 트리페닐포스핀과 헥사클로로에탄을 반응시키는 단계 및 화학식 2의 화합물과 디클로로트리페닐포스포란을 염기 존재하에서 반응시키는 단계는 별도의 분리공정 없이 동일 반응용기에서 수행되는 것(즉, 동일-반응용기 반응, one-pot reaction)이 바람직하다. 이를 반응식으로 나타내면 반응식 2와 같다.

## 【반응식 2】



> 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

> 실시예 1. (2-에톡시카보닐-1-메틸-비닐아미노)-(4-히드록시페닐)-아실옥시포스포늄 클로라이드의 제조

7> 단계 A

8> 트리페닐포스핀 9.9g (0.038mol)과 헥사클로로에탄 8.8g (0.038mol)을 메틸렌클로라이드 100ml에 차례로 투입하고 0 °C에서 2시간 동안 반응시킨 후, 반응온도를 -5 °C로 낮추고 포타슘 (2-에톡시카보닐-1-메틸-비닐아미노)-(4-히드록시페닐)-아세테이트 10g (0.031mol) 및 트리에틸아민 8g을 차례로 투입하고 2시간 동안 교반하였다.

39> 단계 B

- > 단계 A에서 석출된 결정을 여과하여 메틸렌클로라이드 20ml로 세척한 후, 얻어진 여과액을 감압증류하여 용매를 제거한 다음, 석출된 결정을 여과하고 진공건조하여 백색의 표제화합물 17.5g (96.7%)을 수득하였다.
- > H-NMR( $\delta$ ,  $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ ) 1.31(3H, d, 8.6Hz,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.75(1H, m,  $-\text{NHCHCHCO}-$ ), 4.23(2H, m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.51(1H, d, 8.3Hz,  $-\text{NHCHCHCO}-$ ), 4.81(1H, d, 8.0Hz,  $-\text{NHCH(Ph)CO}-$ ), 6.63(2H, d, 8.0Hz), 6.91(2H, d, 8.1Hz), 7.31(6H, m), 7.65(9H, m)
- 2> 실시예 2. 7-[2-아미노-2-(4-히드록시페닐)아세트아미도]-3-[프로펜-1-일]-3-세팸-4-카르복실산(세프프로질)의 제조
- 3> 실시예 1의 단계 A에서 얻어진 반응액을  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 로 냉각하고, 7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세팸-4-카르복실산 6.88g (0.029mol)을 메틸렌클로라이드 40ml, 물 10ml와 트리에틸아민 6.5g에 용해시킨 용액을 상기  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 로 냉각된 용액에 천천히 1시간 동안 적가하였다.
- 44> 적가가 완료된 후, 같은 온도에서 2시간 동안 반응시킨 후 반응액의 온도를  $0\text{ }^\circ\text{C}$ 로 조절하고 생성된 불용성 고체를 여과하였다. 여액을 반응기로 이송하여 6N HCl 20ml를 가한 후 1시간 교반하였다. 반응액에 10% NaOH를 가하여 pH를 3.2로 조절하여 2시간 동안  $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 교반한 후 여과하여 백색의 표제화합물 9.6g(83%)을 수득하였다.
- 45> H-NMR( $\delta$ ,  $\text{D}_2\text{O-d}_2$ ) : 1.65(3H, d, 8.6Hz,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_3(\text{cis})$ ), 1.81(0.21H, d, 8.6Hz,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_3(\text{trans})$ ), 3.22(1H, d, 18Hz, 2-H), 3.55(1H, d, 18Hz, 2-H), 5.15(1H, d, 4.6Hz,

6-H), 5.66(1H, d, 4.6Hz, 7-H), 5.75(1H, m, vinyl-H), 5.96(1H, m, vinyl-H), 6.91(2H, d, 8.0Hz, phenyl-H), 7.38(2H, d, 8.0Hz, phenyl-H)

【발명의 효과】

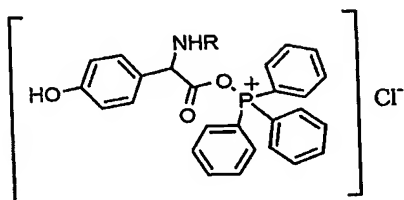
- > 본 발명에 따른 4-히드록시페닐글리신 유도체는 일반적인 반응조건에서 쉽게 제조할 수 있으며, 추가의 분리나 정제과정을 거치지 않고 고수율 및 고순도로 세팔로스포린계 항생제 제조용 중간체로 사용할 수 있다.

## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

하기 화학식 1의 화합물:

<화학식 1>



식 중, R은 아미노 보호기이다.

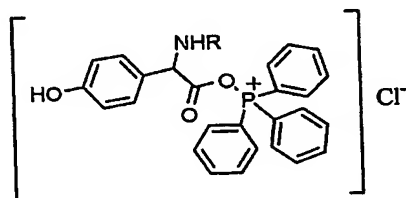
## 【청구항 2】

제1항에 있어서, 무수물 형태인 것을 특징으로 하는 화합물.

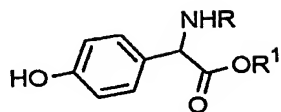
## 【청구항 3】

화학식 2의 화합물과 디클로로트리페닐포스포란을 염기 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물의 제조방법:

<화학식 1>



<화학식 2>



식 중, R은 아미노 보호기이고, R<sup>1</sup>은 수소, 나트륨, 또는 포타슘이다.

#### 【청구항 4】

제3항에 있어서, 화학식 2의 화합물 1 당량에 대하여 디클로로트리페닐포스포란 1.1 ~ 1.5 당량을 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 【청구항 5】

제3항에 있어서, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 유기용매 중에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 【청구항 6】

제3항에 있어서, 상기 염기가 트리에틸아민, 디에틸아민, n-트리부틸아민, N,N-디메틸아닐린, 및 피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 【청구항 7】

제3항에 있어서, 상기 디클로로트리페닐포스포란이 트리페닐포스핀과 헥사클로로에탄을 반응시켜 얻어진 것임을 특징으로 하는 제조방법.

#### 【청구항 8】

제7항에 있어서, 상기 트리페닐포스핀과 헥사클로로에탄을 반응시키는 단계 및 화학식 2의 화합물과 디클로로트리페닐포스포란을 염기 존재하에서 반응시키는 단계가 동일 반응용기에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002770

International filing date: 30 October 2004 (30.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2003-0076354  
Filing date: 30 October 2003 (30.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 22 December 2004 (22.12.2004)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**